

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 842-846 (1981)

Potentielle Malariamittel, 2. Mitt.¹⁾Versuche zur Herstellung von
5,8-Dimethoxy-6-hydroxychinolinenPeter Nickel^{*)**)} und Klaus-Peter Juling²⁾

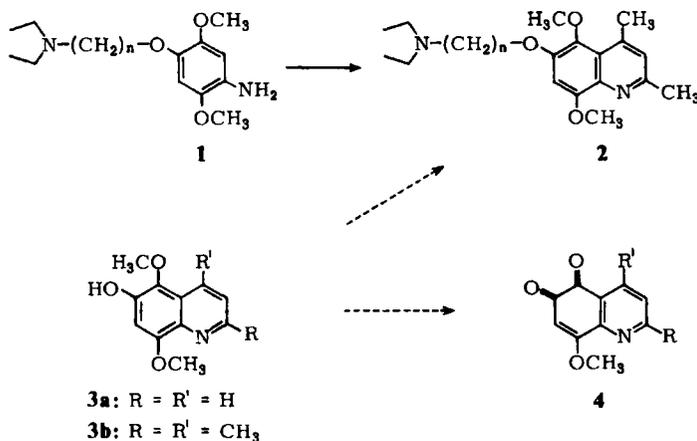
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2-4, 1000 Berlin 33
 und Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
 Eingegangen am 22. Dezember 1980

Die Synthese der Titelverbindungen wurde versucht, ausgehend von 6-Aminochinolinen über die 6-Diazoniumverbindung, ausgehend von 6-Bromchinolinen über eine Grignardverbindung und durch selektive Etherspaltung von 5,6,8-Trialkoxychinolinen. Keiner der eingeschlagenen Wege führte zum Erfolg.

Attempted Synthesis of 5,8-Dimethoxy-6-hydroxyquinolines

The synthesis of the title compounds was attempted starting from 6-aminoquinolines via diazonium compounds, starting from a 6-bromoquinoline via a Grignard compound or by selective cleavage of an ether group in a 5,6,8-trialkoxyquinoline. None of these ways was successful.

In der vorangehenden Mitt.¹⁾ wurde die Synthese von 6-[ω -(Diethylamino)alkoxy]chinolinen vom Typ 2 beschrieben. Die Synthese von 2 aus 1 lieferte sehr unbefriedigende Ausbeuten.

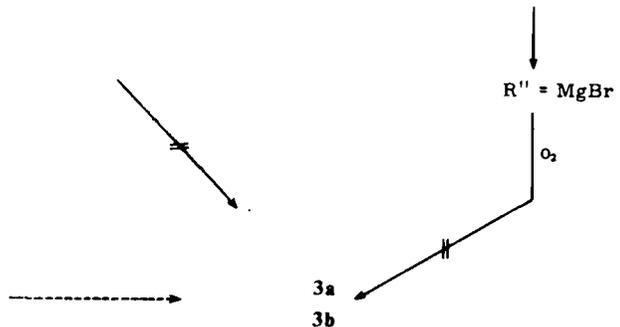
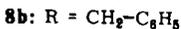
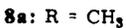
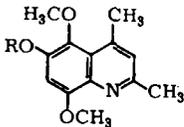
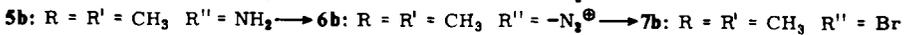
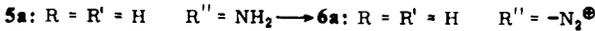
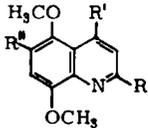


^{**) Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet}

Bessere Ausbeuten an **2** wurden erwartet bei Einführung der Seitenkette in 6-Stellung im letzten Syntheseschritt durch Alkylierung des 6-Hydroxychinolins **3b**. An 6-Hydroxychinolinen vom Typ **3** bestand aber noch ein weiteres Interesse. Verbindungen vom Typ **3** müssen sich sehr leicht zu o-Chinonen vom Typ **4** oxidieren lassen, die als Wirkformen malariewirksamer 6-Aminochinoline angesehen werden³⁾. Es wäre daher von Interesse zu überprüfen, ob **3** eine Wirkung gegen Plasmodien besitzt.

Versuche, **3** direkt nach einer der bekannten Chinolinsynthesen, ausgehend von dem bekannten 2,5-Dimethoxy-4-hydroxyanilin⁴⁾ herzustellen, schlugen fehl. Es wurde daher versucht, die 6-Hydroxygruppe nachträglich in das Molekül einzuführen.

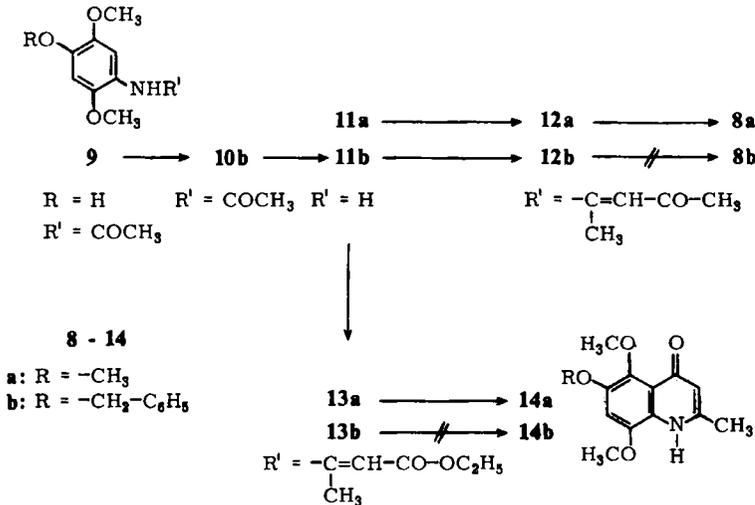
Verbindung **3a** ist von *Schönhöfer* und *Schulemann* in einem Patent beschrieben⁵⁾. **3a** wurde danach erhalten durch Diazotieren des 6-Aminochinolins **5a** und anschließendes Verkochen des Diazoniumsalzes **6a**. Diese Herstellung konnten wir und auch andere Autoren⁶⁾ nicht reproduzieren. Ebenso wenig gelang die Herstellung von **3b**, ausgehend von **5b**.



2,5-Dimethoxyphenol erhält man mit guter Ausbeute durch Einleiten von Sauerstoff in eine Lösung von 2,5-Dimethoxyphenyl-Magnesiumbromid, das aus 1-Brom-2,5-dimethoxybenzol leicht zugänglich ist⁷⁾. Auf ähnliche Weise wurde versucht, **3b** aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (**7b**), das über eine Sandmeyer-Reaktion aus **5b** über **6b** leicht zugänglich ist, herzustellen. Dabei gelang es zwar, aus **7b** eine Grignard-Verbindung zu erhalten; beim Einleiten von Sauerstoff kam es jedoch zu einer tiefen Verfärbung der Reaktionsansätze. **3b** konnte dabei nicht isoliert werden.

Als ein weiterer Weg zu **3** wurde die selektive Etherspaltung von 6-Alkoxy-5,8-dimethoxychinolinen **8** angesehen. Benzylphenylether werden durch Bromwasserstoffsäure etwa 1000 mal so schnell gespalten wie Methylphenylether⁸⁾. Es war daher zu erwarten,

daß in **8b** die Benzyloxygruppe selektiv durch saure Hydrolyse gespalten werden kann. Auch eine hydrogenolytische Entbenzylierung von **8b** sollte möglich sein.



Das für die Synthese von **8b** erforderliche 4-Benzyloxy-2,5-dimethoxyanilin **11b** war glatt zugänglich durch Benzylieren des bekannten 2,5-Dimethoxy-4-hydroxyacetanilids (**9**)⁴⁾ und anschließende Hydrolyse des entstandenen 4-Benzyloxy-2,5-dimethoxyacetanilids (**10b**). Die Hydrolyse von **10b** zu **11b** gelang nur im alkalischen Milieu. Beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure trat schnell der Geruch von Benzylalkohol auf. Offensichtlich wird im sauren Milieu die Benzylethergruppe schneller hydrolysiert als die Acetylaminogruppe.

Das Anilin **11b** lieferte bei der Umsetzung mit 2,4-Pentandion glatt das Enamin **12b**.

Solche Enamine lassen sich nur im sauren Milieu (Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure) zu Chinolinen cyclisieren⁹⁾. Alle Versuche, durch Behandeln von **12b** mit Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure zum Chinolin **8b** zu gelangen, waren nicht erfolgreich. Nach DC entstand stets eine Vielzahl überwiegend tiefgefärbter Produkte.

Offensichtlich verläuft in dem sauren Reaktionsmilieu die Etherspaltung schneller als der Ringschluß zum Chinolin.

Als Modellverbindung für 5,6,8-Trialkoxychinoline wurde das 2,4-Dimethyl-5,6,8-trimethoxychinolin (**8a**) hergestellt. Dabei wurden beim Ringschluß in Schwefelsäure nur dann reine Produkte in brauchbarer Ausbeute erhalten, wenn die Reaktionstemp. 10° nicht überstieg. Das entsprechende 5,8-Dimethoxychinolin wurde dagegen bei einer Reaktionstemp. von 100° in guter Ausbeute erhalten⁹⁾. Da bereits das Trimethoxychinolin **8a** eine so hohe Empfindlichkeit gegenüber Säure zeigte, überraschte es nicht, daß **8b** über einen Ringschluß in saurem Milieu nicht zugänglich war.

Im Gegensatz zu den Enaminen vom Typ **12**, die sich nur durch saure Katalyse zu 2,4-Dimethylchinolinen cyclisieren lassen, können 3-Anilincrotonsäureester durch Erhitzen in inerten Lösungsmitteln zu 1H-4-Chinolonen cyclisiert werden. In der

Hoffnung, auf diesem Weg zu einem 6-Benzoyloxy-chinolin zu kommen, wurde **11b** mit Acetessigester zum Enamin **13b** umgesetzt. Aus **13b** konnte jedoch weder in Polyphosphorsäure noch durch Erhitzen in Diphyl¹⁰ das angestrebte 4-Benzoyloxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-(1*H*)-4-chinolon **14b** erhalten werden. Glatt verlief dagegen der Ringschluß von **13a** zu 2-Methyl-5,6,8-trimethoxy-1*H*-4-chinolon **14a**.

Experimenteller Teil

Schmp. unkorrr., Aequ.-Massen bestimmt durch Titration mit 0,1 N-HClO₄. MS: CH 4 Varian Atlas. Alle Substanzen wurden dc auf Reinheit überprüft.

6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (**7b**)

Eine Lösung von 11,6 g (50 mmol) **5b** in 50 ml 9 M-H₂SO₄ wurde bei 0° mit einer Lösung von 3,5 g NaNO₂ in 15 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde bei -5° bis 0° in eine Lösung von 75 mmol CuBr in 100 ml 48proz. HBr getropft. Der Ansatz wurde mit 500 ml Wasser verdünnt, 30 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und anschließend mit Ammoniak neutralisiert. Das ausfallende Produkt wurde sc (Al₂O₃/Toluol) gereinigt. 11,5 g (78 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 115–116°. C₁₃H₁₄BrNO₂ (296,2) Ber.: C 52,7 H 4,76 N 4,7 Gef.: C 53,8 H 4,84 N 4,8, Molmasse 295; 297 (100:93 ms) Aequ.-Masse 300,3.

2,4-Dimethyl-5,6,8-trimethoxychinolin (**8a**)

Aus **11a** wurde mit Pentan-2,4-dion nach Vorschrift A in ⁹⁾ das Enamin **12a** (Schmp. 68°) hergestellt. 20 g **12a** wurden in 60 ml gekühlte konz. H₂SO₄ so eingetragen, daß die Temp. 10° nicht überstieg. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen; dabei fiel **8a**-Hydrogensulfat in Form gelber Nadelchen aus. Aus diesem wurde mit Ammoniak **8a** freigesetzt. Ausb. 48 %, farblose Nadeln, Schmp. 138° (Ligroin). C₁₄H₁₇NO₃ (247,3) Ber.: C 68,0 H 6,93 N 5,7 Gef.: C 67,7 H 7,04 N 5,6. Molmasse 247 (ms), Aequ.-Masse 248.

4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxyacetanilid (**10b**)

63,3 g (0,3 mol) **9**, 54 g (0,315 mol) Benzylbromid, 100 g Kaliumcarbonat und 1 l Aceton wurden unter Rühren 15 h gekocht. Der Ansatz wurde filtriert, der Rückstand mit Aceton nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 88,5 g (98 % d.Th.) leicht rötlicher Krist. erhalten, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden. Eine Kristallisation aus Toluol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 123–126°. C₁₇H₁₉NO₄ (301,3).

4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxyanilin (**11b**)

60 g **10b**, 120 g KOH und 400 ml Glykolmonomethylether wurden 15 min gekocht. Der Ansatz wurde nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt, das ausfallende Produkt gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 46 g (88 %) violettstichige Kristalle, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden. Eine Kristallisation aus Toluol/Benzin lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 100–102°. C₁₅H₁₇NO₃ (259,3).

4-(4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxyanilino)-3-penten-2-on (**12b**)

Die Synthese erfolgte aus **11b** und 2,4-Pentandion analog Vorschrift A in ⁹⁾. Ausb. 83 %, farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 87–90°. C₂₀H₂₃NO₄ (341,4) Aequ.-Masse gef.: 340.

3-(4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxyanilino)-crotonsäureethylester (13b)

Die Synthese erfolgte aus **11b** und Acetessigester analog Vorschrift A in ⁹⁾. Ausb. 60 %, Farbl. Krist. (Ethanol), Schmp. 77–79°. C₂₁H₂₅NO₅ (371,4).

2-Methyl-5,6,8-trimethoxy-1H,4-chinolon (14a)

14a wurde aus **11a** über **13a** (Öl, hergestellt analog Vorschrift A in ⁹⁾) analog Vorschrift B in ⁹⁾ hergestellt. Farblose Krist., Schmp. 197–198° (Ethanol/Wasser). C₁₃H₁₅NO₄ (249,3) Molmasse gef.: 249 (ms).

Literatur

- 1 1. Mitt.: P. Nickel und K.-P. Juling, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 104 (1981).
- 2 Aus der Dissertation K.-P. Juling, Erlangen 1977.
- 3 W. Steuding, P. Nickel, E. Fink und O. Dann. Zur Wirkungsweise von malariaaktiven 6- und 8-Aminochinolinen, Vortrag auf der Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 28.9.1979 in Hamburg.
- 4 R. Fabinyi und T. Széki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 2293 (1911).
- 5 F. Schönhöfer und W. Schulemann, D.B.P. 1.186,861; C.A. 58, 3405 f (1963).
- 6 Privatmitteilung N.D. Heindel.
- 7 H. Gilman und P.R.v.Ess, J. Am. Chem. Soc. 61, 1370 (1939).
- 8 H. Meerwein in Houben-Weyl, Methoden der Organ-Chemie, Bd. 6/3, S. 145, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- 9 P. Nickel und E. Fink, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 367.
- 10 Lit.⁹⁾, Vorschrift B.

[Ph 356]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 846–849 (1981)

Potentielle Malariamittel, 3. Mitt.¹⁾**6-[(4-Diethylamino-1-methylbutyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin****Peter Nickel* und Klaus-Peter Juling²⁾**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33 und
 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
 Eingegangen am 22. Dezember 1980

Die Titelverbindung **4** wurde, ausgehend vom 6-Aminochinolin **5**, über das 6-Cyanochinolin **7** und das 6-Aminomethylchinolin **8** synthetisiert. **4** zeigt keine Wirkung gegen Plasmodium vinckei. **4** ist gegen eine Oxidation beständiger als das 6-Aminochinolin **1**.

0365-6233/81/1010-0846 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981